

PARAGH GYÖRGY DR., JUHÁSZ IMRE DR., FÜLÖP PÉTER DR.

Debreceni Egyetem Általános Orvostudományi Kar, Belgyógyászati Intézet, Anyagcsere Betegségek Tanszék, Debrecen

A CARDIOMYOPATHIA ÉS A LIPIDANYAGCSERE KAPCSOLATA AZ ÚJABB VIZSGÁLATOK TÜKRÉBEN

A SZÍVELÉGTELENSÉG ÉS A CARDIOMYOPATHIA INCIDENCIÁJA A LAKOSSÁG ÖREGEDÉSÉVEL NŐ, HAZÁNKBAN MINTEGY 200 EZERRE TEHETŐ A CARDIOMYOPATHIÁBAN SZENVEDŐ EGYÉNEK SZÁMA. A BETEGSÉG JELENTŐSÉGÉT ALÁHÚZZA, HOGY AKÁR AZ EGY, AKÁR AZ ÖT ÉVEN BELÜLI HALÁLOZÁSI MUTATÓI ROSSZABBAK, MINT A LEGTÖBB DAGANATOS BETEGSÉG ESETÉN. A CARDIOMYOPATHIA KIALAKULÁSÁBAN SZEREPET JÁTSZÓ SZÁMOS TÉNYEZŐ KÖZÜL JELEN ÖSSZEFOGLALÓNKBAN A LIPIDEK SZEREPÉRE PRÓBÁLUNK RÁVILÁGÍTANI. EGYRÉSzt ÁTTEKINTJÜK, HOGY A LIPIDEK, MINT ENERGIASZOLGÁLTATÓK HOGYAN MÓDOSÍJTJÁK A SZÍVIZOM ANYAGCSERÉJÉT, ESETLEG STRUKTÚRÁJÁT. EMELLETT TÁRGYALJUK, HOGY A MAGAS KOLESZTERINSZINT AZ ÉRELMESZESÉDÉS FOLYAMATÁNAK FELGYORSÍTÁSA RÉVÉN MÁSODLAGOSAN SZEREPET JÁTSZHAT AZ ISZKÉMIÁS CARDIOMYOPATHIA KIALAKULÁSÁBAN. VÉGÜL AZT TÁRGYALJUK, HOGY A KOLESZTERINSZINT CSÖKKENTÉSÉRE HASZNÁLT STATINOK MILYEN HATÁST FEJTHETNEK KI ERRE A FOLYAMATRA, KÜLÖNÖS TEKINTETTEL A SEJTANYAGCSERÉBEN SZEREPET JÁTSZÓ UBIQUINON (KOENZIM-Q₁₀) SZEREPÉRE.

Kulcsszavak: cardiomyopathia, hypercholesterinaemia, statin, koenzim-Q₁₀

THE RELATIONSHIP WITH CARDIOMYOPATHY AND LIPID METABOLISM IN THE LIGHT OF RECENT STUDIES. THE INCIDENCE OF HEART FAILURE AND CARDIOMYOPATHY IS INCREASING IN THE AGING POPULATION IT IS ESTIMATED TO HAVE 200.000 PATIENTS WITH CARDIOMYOPATHY IN HUNGARY. THE IMPORTANCE OF THE DISEASE IS HIGHLIGHTED BY THE FACT THAT ITS ONE- AND FIVE-YEAR MORTALITY RATES ARE WORSE THAN THAT OF THE MOST OF THE NEOPLASIAS. IN THIS REVIEW, WE EMPHASIZE THE ROLES OF THE LIPIDS AS ETIOLOGIC FACTORS IN THE DEVELOPMENT OF CARDIOMYOPATHY. FIRST, WE DISCUSS HOW LIPIDS MODIFY MYOCARDIAL METABOLISM OR STRUCTURE. THEN WE DETAIL HOW HIGH CHOLESTEROL LEVEL MAY ACCELERATE ATHEROSCLEROSIS AND LEAD TO ISCHEMIC CARDIOMYOPATHY. FINALLY, WE REVIEW THE EFFECTS OF CHOLESTEROL LOWERING STATINS ON THIS PROCESS, PARTICULARLY THE ROLE OF UBIQUINON (COENZYME Q₁₀) IN CARDIOMYOPATHY.

Keywords: cardiomyopathy, hypercholesterolemia, statin, Coenzyme Q₁₀

A SZÍV ÉS A LIPIDANYAGCSERE KAPCSOLATA

Az emberi szervezet számára létfontosságú lipidek a keringésbe két úton juthatnak be. Az egyik út az ún. exogén lipidanyagcsere, amelynek során a táplálékkal felvett zsírok a tápcsatornában az emésztőenzimek hatására lebomlanak, majd a vékonybélben felszívódva kilomikronok formájában

előbb a nyirok-, majd a vérkeringésbe kerülnek. A másik lehetőség az endogén lipidszintézis, amelynek kulcsszereve a máj, ami a trigliceridben gazdag very-low-density lipoproteint (VLDL-t) szekretálja a keringésbe. A kilomikron és a VLDL is az erek falához lehorgonyzott lipoprotein-lipáz (LPL) hatására hidrolizálódik, ennek következtében jelentős mértékben csökken a triglicerid tartalmuk. A triglicerid glicerinné és zsírsavakra bomlik tovább, amiből

származó zsírsavak a váz- és szívizomsejtek alapvető energiaforrásai.

A szervezet egyik legnagyobb energiaigényű szerve a szív. A magzati szív alacsony oxigénnyomáson elsősorban glükóz- és laktát-oxidációból biztosítja az energiát, adenosin-trifoszfát (ATP) formájában. A felnőtt emlősök éhomi energiaforrását 60-80%-ban a zsírsavoxidáció, 20-40%-át pedig a glükóz, laktát és ketontestek oxidációja biztosítja (1). Egyéb lehetőség a de

novo lipogenesis során előállított szubsztrátokból származó energia felhasználása, azonban a szív lipidmetabolizmusában ez az út kisebb szerepet játszik (2). A szív a lipideket zsírsavak formájában, lipoproteinekhez és albuminhoz kötötten veszi fel; az arteriovenosus koncentrációkülönbségek alapján, a humán szív fő energiaforrása az észterifikált zsírsav (3). Ismert az is, hogy a felnőtt szív képes arra, hogy az aktuális tápláltsági és hormonális állapottól függően, a minél hatékonyabb ATP termelés érdekében váltson a különböző szubsztrátok – így a glükóz és a zsírsavak – oxidációja között (glükóz-zsírsav ciklus, vagy Randle-ciklus) (4).

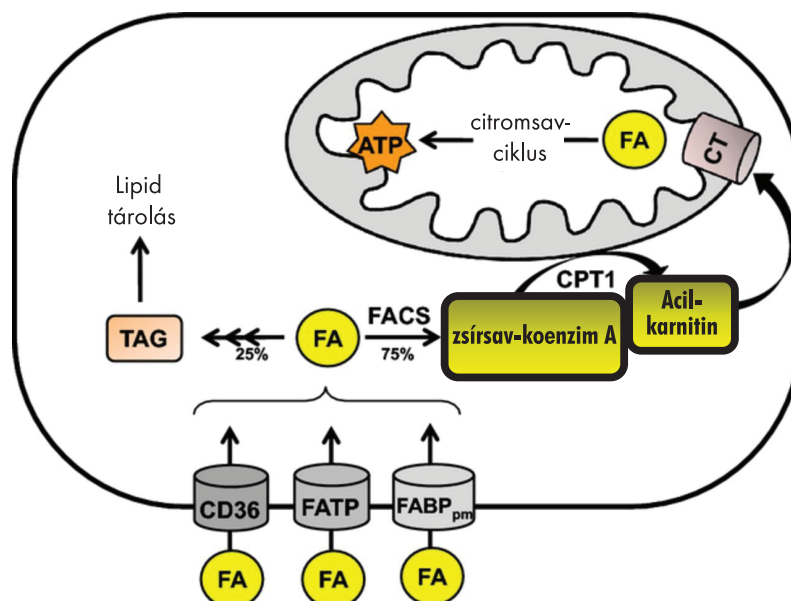
A LIPIDMETABOLIZMUS KÁROSODÁSA ÉS CARDIOMYOPATHIA

HOGYAN KÉPES A SZÍV-IZOMSEJT FELVENNI A SZABAD ZSÍRSAVAT?

A szívizomsejtek felszínén több fehérje, így a CD36 (FAT, zsírsav-transzlokáz), valamint FATP (zsírsav-transzporter protein) és FABP (zsírsavkötő fehérje) is elhelyezkedik (1. ábra). Ezek mindegyike képes az extracelluláris térből a szívizomsejtekbe juttatni a zsírsavat, a CD36 inkább a VLDL-hez kötött zsírsavak, míg a többi a kilomikronokhoz asszociált zsírsavak felvételéért felelős. A CD36 károsodása – mintegy kompenzációként, a csökkent szubsztrátfelvétel következtében – fokozott glükózfelvétellel társul, ezzel párhuzamos az a megfigyelés is, miszerint a CD36 az egyik legfontosabb meghatározója az intracardialis zsírsav-koncentrációnak (5). Bharadwaj és munkatársai vizsgálatai alapján abban az esetben, ha nagy mennyiségű szabad zsírsav képződik a trigliceridben gazdag lipoproteinek hidrolízise során, a lipidek felvétele elsősorban a CD36 receptoron keresztül történik (6). Mások arra hívták fel a figyelmet, hogy CD36, vagy az LPL deléciója szívizom toxicitáshoz vezet, amit a PPAR- α (peroxisome proliferator-activated receptor- α) fokozott expressziója korrigál (7, 8).

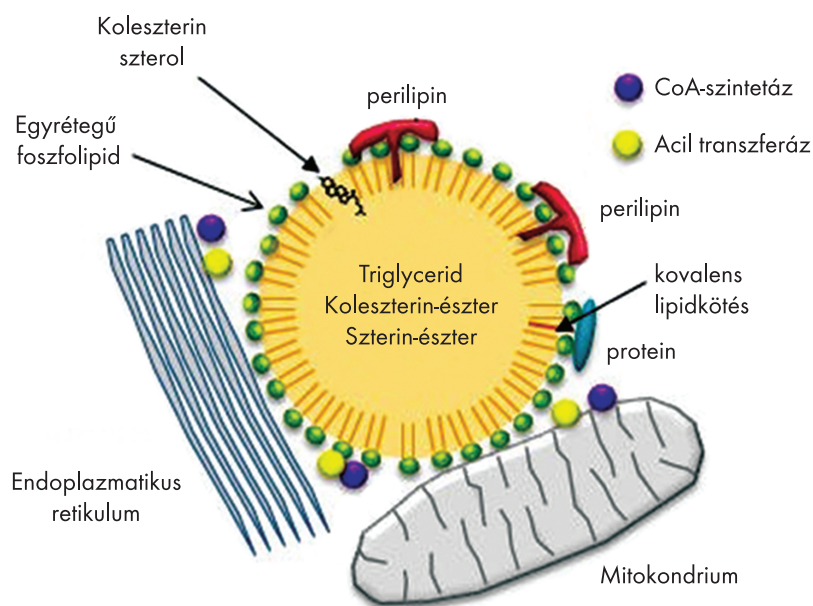
A lipidek a szívizom működésében betöltött szerepét bizonyította az a kísérlet, amelyben olyan egereket vizsgáltak, amelyek szívizomsejtjei fokozottan expresszálták az acil-CoA-szintáz 1-et,

1. ÁBRA: A SEJT ZSÍRSAVFELVÉTELÉNEK MECHANIZMUSA (39)



A zsírsav különböző transzporterekén keresztül jut be a sejtbe. Ezek a transzporterek: CD36, FA transzporter protein (FATP) és FA binding protein (FABP). A zsírsav triglicerid formájában raktározódik, vagy a zsírsav szintetáz enzim hatására módosul. A karnitin-palmitoil transzferáz (CPT) acilcsoportot szállít a zsírsav CoA-ról a karnitinra. A kialakult acil-karnitin a karnitin-transzlokáz (CT) segítségével jut be a mitokondriumba, ahol a zsírsavak béta-oxidációja történik.

2. ÁBRA: LIPID DROPLET A SEJTBE (40)



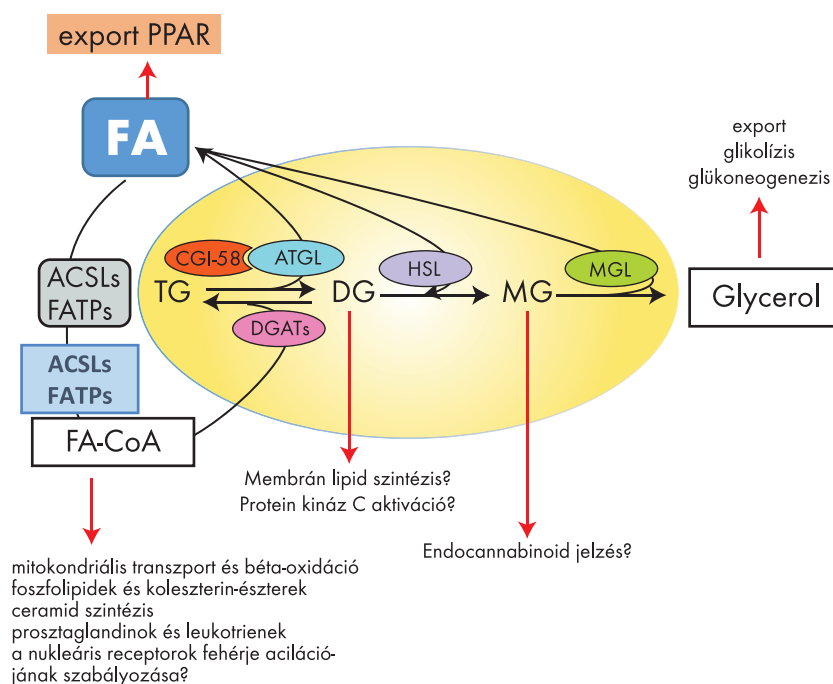
amely enzim a zsírsavfelvételt és hosszú szénláncú zsírsavak észterifikálását is katalizálja. Ezen transzgén egerek szívizomzatában fokozódott a zsírsavfelvétel és a felhalmozódás következtében lipotoxicitás és szívelégtelenség alakult ki (9). A kórosan fokozott zsírsavfelvétel és a felhalmozódó intracelluláris metabolitok emberben is fontos szerepet játszanak a szívbeteg-

ségek kialakulásában. A zsírsavfelvétel és -oxidáció közötti egyensúly megbombolása ugyanis a toxikus hosszú szénláncú zsírsavak felhalmozódáshoz vezet. Emellett a szignálfunkciót is betöltő diacilglicerol és a ceramid szintje is fokozódik, ami hozzájárul a toxicitás kialakulásához. A zsírsav-oxidáció mitokondriális károsodása a közepesen hosszú szénláncú karnitin

felhalmozódásához vezet, a hosszú-szénláncú palmitinsav a foszfolipidekkel inkorporálódva, szintén toxikus hatással rendelkezik (10).

Az előbb említettek alapján a zsírsav-felvétel és -oxidáció közötti egyensúly megbomlásának a következménye az, hogy a szívizomsejtek nagyobb mértékben halmoznak fel zsírokat, amelyek ún. lipid droplet formájában tárolódnak a sejtekben. Egészséges szívben csak kismértékű lipid-droplet felhalmozódás figyelhető meg, ami arra utal, hogy a zsírsav-metabolizmus megfelelően szabályozott és egyensúlyban van. Ugyanakkor diabetes mellitusban, vagy metabolikus szindrómában szenvedő egyéneknél nagyobb mennyiségben észlelhetők lipid droplet, illetve magas zsírtartalmú diétán tartott rágcsálókban szintén megnőtt a szívizomsejtek lipid droplet tartama (11, 12). A lipid droplet egyik fontos alkotója a perilipin nevű fehérje, amelynek expressziója a lipotoxikus anyagok hatására fokozódik (12). A perilipin-5 szabályozza a trigliceridek oxidációját a lipid dropletben és a mitokondriumban, míg a lipid droplet fehérjék anyagcseréje a droplethez kapcsolt intracelluláris lipáz és aciltranszferáz által szabályozódik, amelyek aktivitását a perilipinek szabályozzák; így nem meglepő, hogy a perilipinek fontos szereppel bírnak az intracelluláris lipidanyagcserében (13, 14, 15) (2. ábra). A lipid droplet trigliceridje triglicerid-lipáz és a hormonszenzitív lipáz által hidrolizálódik, mindkettő enzim megtalálható a szívizomsejtekben és a zsírsejtekben is. A fenti enzimek által katalizált lipolízisre az endokrin rendszer is jelentős hatással van, mivel az inzulin gátolja a lipolízist, ugyanakkor a katekolaminok, pajzsmirigyhormonok és a glükagon pedig fokozza (16, 17) (3. ábra). Megemlíthető az is, hogy az ATGL (zsírszöveti triglicerid-lipáz) knockout egerekben az enzim aktivitásának elvesztése következtében masszív szívizomzatbeli lipidfelhalmozódás jött létre, ami súlyos cardiomyopathiát eredményezett, ugyanakkor PPAR- α agonistákkal kezelve ezeket az egereket a kardiológiai státusz normalizálódását észlelték (18, 19). Ezen adatok arra utalnak, hogy lipidfelhalmozódás hátterében a zsírsavoxidáció károsodása állhatott.

3. ÁBRA: A LIPOLIZIS FOLYAMATA



FA=zsírsav; **ACSL**=hosszú láncú acil-CoA szintáz; **FATP**=zsírsav transzport protein; **FA-CoA**=zsírsav-CoA; **TG**=triglicerid; **CGI-58**=comparative gene identification-58; **DG**=diacylglicerol; **DGAT**=diacylglicerol aciltranszferáz; **ATGL**=zsírszöveti TG lipáz; **HSL**=hormonszenzitív lipáz; **MGL**=monoglicerid lipáz.

A fentiekhez kapcsolódik, hogy diabetes mellitusban szenvedő egyéneknél manifeszt vaszkuláris betegség nélkül is megfigyelhető cardiomyopathia, amelynek egyik oka szintén lehet a szívizomsejtekben fokozottan felhalmozódó lipidek (20). Ezen típusú cardiomyopathiát állatokon modellezve azt találták, hogy a szívizomsejtekben kialakuló lipidfelhalmozódás a kontraktilitás csökkenéséhez vezetett, megszünt a zsírsavfelvétel és az -oxidáció közötti egyensúly, amelynek eredményeként romlott a szív funkciója (21, 22).

A lipoprotein lipáz enzim a korábban említett módon jelentős szerepet játszik a keringő lipidek lebontásában, ismert, hogy fizikálisan inaktív egyéneknél csökkent az izom LPL aktivitása és a zsírsavak oxidációja is. Az LPL aktivitás csökkenése következtében romló zsírsavfelvétel, valamint elimináció károsodása miatt kialakuló inzulinrezisztencia lipidfelhalmozódáshoz vezet a szívizomsejtekben (23). Nagy zsírtartalmú diétán tartott egerek szívizomzatában gyorsan kialakul az inzulinrezisztencia, ami arra utal, hogy a lipidfelhalmozódás és a nagymértékű zsírsavfelvétel gyors metabolikus változásokat indukál (24). A tanulmányok

egy része azt mutatja, hogy az zsírsavak a szívizomzat preferált szubsztrátjai, de a zsírsavoxidáció károsító hatással is bír, nem iszkémiás körülmények között (12, 19, 25, 26). Ugyanakkor, az egyes zsírsavak között is különbségek mutatkoznak, ugyanis a telített zsírookban gazdag diéta fokozza a szívizomsejtek apoptosist, valószínűleg a ceramid felhalmozódás útján (27). Ezzel szemben a közepesen hosszú szénláncú zsírsavak protektív hatást fejtenek ki a szívizom funkciójára bizonyos körülmények között – így például iszkémiás károsodást követően a kaprilsav adása a szívizomzat gyógyulását segítette elő egerekben (28, 29). Ezek az eredmények is alátámasztják azokat a klinikai megfigyeléseket, amelyek szerint elhízásban és diabetes mellitusban még akkor is jelentősen nő a szívélétlenség rizikója, ha nincs iszkémiás károsodás (30, 31). Ennek a magyarázata feltehetően az lehet, hogy egyrészt fokozódik a szívizomsejtek lipidfelvétele, vagy károsodik a mitokondriális zsírsavoxidáció, amelyek eredményeként lipidfelhalmozódás és -toxicitás alakul ki, mivel felszaporodnak egyes pro-hipertrofikus és pro-apoptotikus hatású lipidek (pl. a ceramid) (32) (4. ábra)

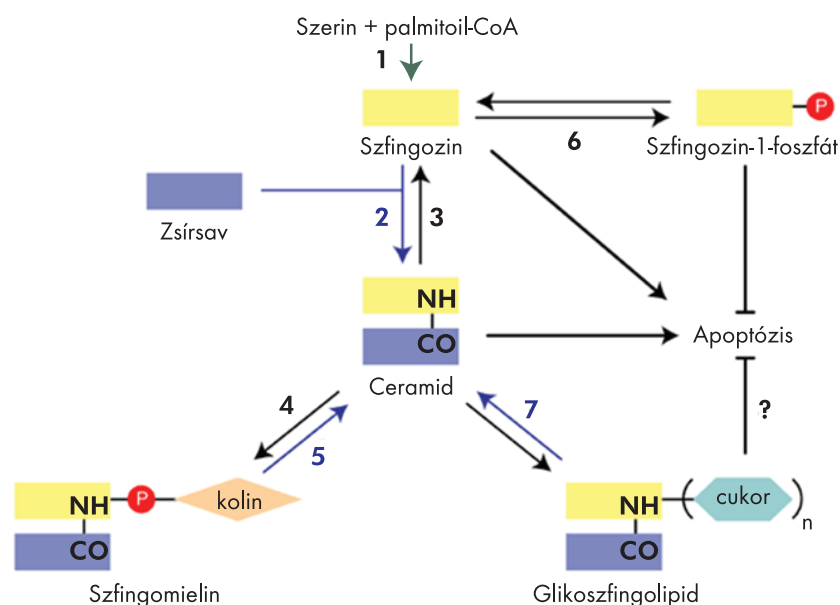
A fentiek alapján elmondható, hogy a lipidek által indukált szívizomkárosodás patomechanizmusa még ma sem teljesen tisztázott, azonban az megállapítható, hogy ha a zsírsavfelvétel, vagy zsírsavoxidáció szabályozása kicsiklik, megváltozik a szívizomsejtek lipidösszetétele. A megnövekedett triglicerid-, ceramid- és diacilglicerol-tartalom, valamint ezek intracelluláris kompartmentizációja és lipid droplet formájában történő tárolása a zsírsav-metabolizmus megváltozása mellett hozzájárul a szívizomzat strukturális megváltozásához és ezáltal elősegíti a cardiomyopathia kialakulását. Amennyiben iszkémia, vagy afterload indukálta szívelégtelenség van jelen, akkor a csökkent a zsírsavoxidáció szintén elősegítheti a toxikus lipidek felhalmozódását (33).

HYPERLIPIDAEMIA ÉS CARDIOMYOPATHIA

A lipidek és a cardiomyopathia másik aspektusa a magas koleszterin-, triglicerid- és alacsony high-density lipoprotein-koleszterin (HDL-C)-szint által okozott érlelmeszesedés. A magas low-density lipoprotein-koleszterin (LDL-C) -szint fokozza az endothelsejtekben az adhézis molekulák expresszióját, amelynek következtében fokozódik a gyulladásos sejtek subendothelialis térbe történő migrációja. Az ide került sejtek felhalmozódnak, illetve a monociták makrofágokká alakulnak. A fokozott endothelialis permeabilitás elősegíti az LDL részecskék subendothelialis térbe történő jutását is, ahol a makrofágokból felszabaduló szabad gyökök hatására az LDL-részecskék oxidálódnak. Az így módosult LDL-partikulumokat a felszínükön található scavenger receptorok által a makrofágok felveszik és belőlük habos sejtek alakulnak ki. Ennek eredményeként

hypercholesterinaemiában a koszorúerek szűkülete alakul ki és iszkémiás eredetű cardiomyopathia alakul ki. A korábbi nagy multicentrikus vizsgálatok azt igazolták, hogy az LDL-C csökkentése szignifikánsan csökkenti a kardiovaszkuláris események előfordulását, 2 mmol/l-nél alacsonyabb mértékű szérumszintnél pedig megfigyelhető a már kialakult plakkok regressziója is (34, 35).

4. ÁBRA: A CERAMID APOPTOSIST ELŐSEGÍTŐ HATÁSA (41)



A pro-apoptotikus hatású szfingolipid, a ceramid három különböző módon termelődhet. Egyrészt a szerin és a palmitoil-CoA kondenzációja (1, 2), másrészt a szfingomielin hidrolízise (5), valamint a glikolipidek deglikozilációja (7) révén. A ceramid katabolizmusa (3) során létrejövő szfingozin szintén pro-apoptotikus hatású lipid.

Ezzel ellentétben, a szintén szfingozinból származó (6) szfingozin-1-foszfát anti-apoptotikus hatással bír. A glikoszfingolipidek lehetséges anti-apoptotikus hatásai még megerősítésre várnak.

A számozott útvonalakat katalizáló enzimek: 1. szerin-palmitoil transzferáz, 2. ceramid szintáz, 3. ceramidáz, 4. szfingomielin szintáz, 5. szfingomielináz, 6. szfingozin kináz, 7. glikozidáz(ok)

A KOENZIM-Q₁₀ SZEREPE A CARDIOMYOPATHIA KIALAKULÁSÁBAN

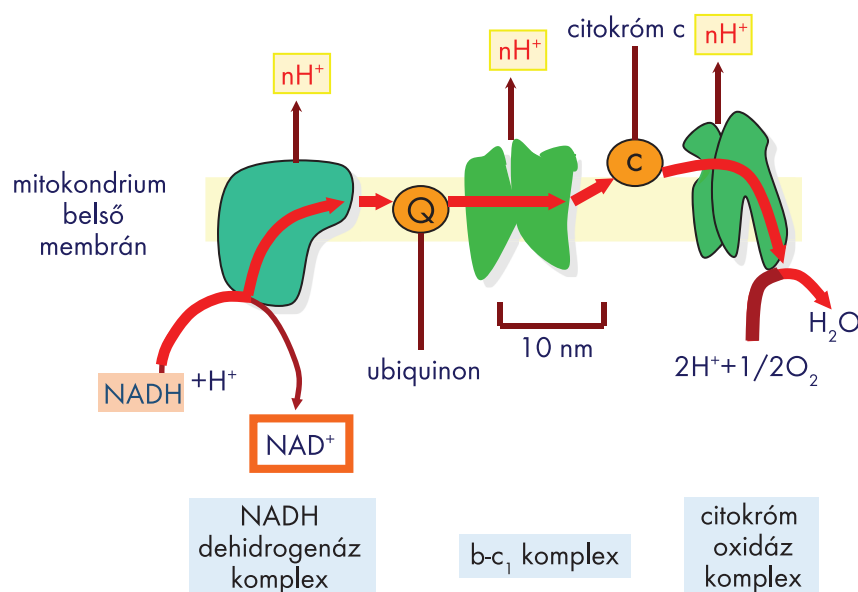
Ezen tanulmányokat a leghatékonyabb LDL-csökkentő hatással rendelkező statinokkal végezték, amelyek az intracelluláris koleszterinszintézis kulcsenzimét, a hidroximetil-glutaril-koenzimA (HMG-CoA) reduktázt blokkolják. Az enzim aktivitásának csökkenése következtében nő a sejt felszíni LDL-receptorok száma, amelyek így az extracelluláris térből több koleszterint juttatnak a sejtbe, ezáltal csökken a szérumszintje. A statinok a HMG-CoA reduktáz gátlásával csökkentik a mevalonát, a geranil-pirofoszfát és a farnezil-pirofoszfát intracelluláris koncentrációját is, amelynek következtében csökken az ubiquinon (koenzim-Q₁₀) termelése is. Az ubiquinon a mitokondrium belső membránjában elhelyezkedő légzési lánc tagjaként alapvető szerepet játszik a mitokondriális elektrontranszportban és oxidatív foszforillációban. Amennyiben a koenzim-Q₁₀ szintje csökken, az

elektrontranszport-lánc sebessége lelassul és csökken az ATP termelés (5. ábra). Ez a folyamat szerepet játszhat a szívizomzatban kialakuló statin-indukált cardiomyopathia és a vázizomzatbeli myopathia kialakulásában, valamint csökkentheti a statinok kardiovaszkuláris rizikóra kifejtett kedvező hatását.

A fentiek tisztázása céljából a CORONA- (Controlled Rosuvastatin Multinational Study in Heart Failure) vizsgálatba több, mint ötezer 60 évnél idősebb, iszkémiás eredetű, NYHA II-IV. stádiumú szívelégtelenségben szenvedő beteget vontak be, akiket átlagosan 33 hónapig követtek. A tanulmány kombinált primer végpontja a kardiovaszkuláris halálozás, a nem halálos miokardiális infarktusz és a nem halálos stroke volt, amelyet tekintve nem találtak szignifikáns különbséget a rosuvastatinnal kezelt és a placebo-csoport között. A kórházi bentfekvések száma ugyanakkor szignifikánsan csökkent a kezelt csoportban, ami elsősorban a kardiovaszkuláris és szívelégtelenség miatti hospitalizáció

csökkenésből származott, míg az instabil anginából eredő ellátások száma szignifikánsan nem változott (36). A CORONA-tanulmány alcsoport vizsgálata során 1191 beteg vizsgálata során azt találták, hogy az idősebb és előrehaladottabb szívelégtelenségben szenvedő egyéneknek alacsonyabb volt a koenzim-Q₁₀-szint, emellett a halálozási arány is nagyobb volt az alacsonyabb koenzim-Q₁₀-szinttel rendelkező betegeknél. Bár a rosuvastatin csökkentette a koenzim-Q₁₀ koncentrációját, de nem rontotta szignifikánsan a klinikai kimenelt még azoknál a betegeknél sem, akiknek a kiindulási koenzim-Q₁₀ szintje alacsony volt (37). Ez az alcsoportelemzés arra hívja fel a figyelmet, hogy a statinkezelés ezen betegcsoportban is biztonságos, ugyanakkor a Q-SYMBIO-vizsgálat (Coenzyme Q₁₀ as adjunctive treatment of chronic heart failure: a randomised, double-blind, multicentre trial with focus on SYMptoms, Biomarker status and long-term Outcome) eredménye azt igazolta 420 NYHA III-IV stádiumú dekompenzált beteg két éves követése során, hogy a 3 × 100 mg koenzim-Q₁₀ alkalmazása mellett a kardiovaszkuláris halálozás 43%-kal, a major kardiovaszkuláris események 43%-kal, míg az összhálozás 42%-kal csökkent (38). Ez arra utalhat, hogy még kifejezettebb kardiovaszkuláris rizikócsökkenés következhet be akkor, ha a statint szedő betegek koenzim-Q₁₀-et is kapnak. A

5. ÁBRA: AZ UBIQUINON SZEREPE A MITOKONDRIÁLIS ELEKTRONTRANSPORTBAN ÉS OXIDATÍV FOSZFORILLÁCIÓBAN (42–44)



kérdés tisztázása céljából szükséges lenne olyan nagy multicentrikus randomizált, kettős vak tanulmány, amelyben a betegek egyik csoportja statin, másik csoportja statin + koenzim-Q₁₀ kezelésben részesül. Egy ilyen vizsgálat választ adhatna arra, hogy a jövőben milyen terápiás helyet foglaljon el a koenzim-Q₁₀ a kardiovaszkuláris betegek kezelésében.

ÖSSZEFOGLALÁS

Összefoglalásul elmondható, hogy a lipidanyagcsere károsodása nagy-

mértékben hozzájárul a cardiomyopathia kialakulásához, mind a szívizomzat anyagcseréjének és szerkezetének károsításán, mind pedig az érelmeszesedés felgyorsítása révén. A folyamathoz hozzájárulhat a koenzim-Q₁₀ szintjének csökkenése, ami az energiatermelés hatékonyságának csökkentése révén ronthatja szívizomfunkciót. További vizsgálatok szükségesek az utóbbi összefüggések tisztázására, illetve a koenzim-Q₁₀ cardiomyopathiában és statin-mellékhatások kialakításában betöltött szerepére vonatkozóan.

IRODALOM

1. Neely JR, Rovetto MJ, Oram JF. Myocardial utilization of carbohydrate and lipids. *Prog Cardiovasc Dis* 1972; 15 (3): 289–329.
2. Razani B, Zhang H, Schulze PC, et al. Fatty acid synthase modulates homeostatic responses to myocardial stress. *J Biol Chem* 2011; 286 (35): 30949–30961.
3. Ballard FB, Danforth WH, Naegle S, et al. Myocardial metabolism of fatty acids. *J Clin. Invest* 1960; 39: 717–23.
4. Hue L, Taegtmeyer H. The Randle cycle revisited: a new head for an old hat. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2009; 297 (3): E578–91.
5. Coburn CT, Knapp FF, Febbraio M, et al. Defective uptake and utilization of long chain fatty acids in muscle and adipose tissues of CD36 knockout mice. *J Biol Chem* 2000; 275 (42): 32523–32529.
6. Bharadwaj KG, Hiyama Y, Hu Y, et al. Chylomicron- and VLDL-derived Lipids Enter the Heart through Different Pathways: In vivo evidence for receptor- and non-receptor-mediated fatty acid uptake. *J Biol Chem* 2010; 285 (49): 37976–37986.
7. Duncan JG, Bharadwaj KG, Fong JL, et al. Rescue of cardiomyopathy in peroxisome proliferator-activated receptor-α transgenic mice by deletion of lipoprotein lipase identifies sources of cardiac lipids and peroxisome proliferator-activated receptor-α activators. *Circulation* 2010; 121 (3): 426–435.
8. Yang J, Sambandam N, Han X, et al. CD36 deficiency rescues lipotoxic cardiomyopathy. *Circ Res* 2007; 100 (8): 1208–1217.
9. Chiu HC, Kovacs A, Ford DA, et al. A novel mouse model of lipotoxic cardiomyopathy. *J Clin Invest* 2001; 107 (7): 813–822.
10. Borradaile NM, Han X, Harp JD, et al. Disruption of endoplasmic reticulum structure and integrity in lipotoxic cell death. *J Lipid Res* 2006; 47 (12): 2726–2737.
11. Marfella R, Di Filippo C, Portoghese M, et al. Myocardial lipid accumulation in patients with pressure-overloaded heart and metabolic syndrome. *J Lipid Res* 2009; 50 (11): 2314–2323.
12. Son NH, Yu S, Tuinei J, et al. PPARα-induced cardiotoxicity in mice is ameliorated by PPARα deficiency despite increases in fatty acid oxidation. *J Clin Invest* 2010; 120 (10): 3443–3454.
13. Bosma M, Minnaard R, Sparks LM, et al. The lipid droplet coat protein perilipin 5 also localizes to muscle mitochondria.

- ria. *Histochem Cell Biol* 2012; 137 (2): 205–216.
14. Wang H, Sreenivasan U, Hu H, et al. Perilipin 5, a lipid droplet-associated protein, provides physical and metabolic linkage to mitochondria. *J Lipid Res* 2011; 52 (12): 2159–2168.
 15. Meex RCR, Schrauwen P, Hesselink MKC. Modulation of myocellular fat stores: lipid droplet dynamics in health and disease. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2009; 297 (4): R913–24.
 16. Osuga J, Ishibashi S, Oka T, et al. Targeted disruption of hormone-sensitive lipase results in male sterility and adipocyte hypertrophy, but not in obesity. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000; 97 (2): 787–792.
 17. Zechner R, Kienesberger PC, Haemmerle G, et al. Adipose triglyceride lipase and the lipolytic catabolism of cellular fat stores. *J Lipid Res* 2009; 50 (1): 3–21.
 18. Haemmerle G, Lass A, Zimmermann R, et al. Defective lipolysis and altered energy metabolism in mice lacking adipose triglyceride lipase. *Science* 2006; 312 (5774): 734–737.
 19. Haemmerle G, Moustafa T, Woelkart G, et al. ATGL-mediated fat catabolism regulates cardiac mitochondrial function via PPAR- α and PGC-1. *Nat Med* 2011; 17 (9): 1076–1085.
 20. Boudina S, Abel ED. Diabetic cardiomyopathy revisited. *Circulation* 2007; 115 (25): 3213–3223.
 21. Nöhammer C, Brunner F, Wölkart G, et al. Myocardial dysfunction and male mortality in peroxisome proliferator-activated receptor alpha knockout mice overexpressing lipoprotein lipase in muscle. *Lab Invest* 2003; 83 (2): 259–269.
 22. Yagyu H, Chen G, Yokoyama M, et al. Lipoprotein lipase (LpL) on the surface of cardiomyocytes increases lipid uptake and produces a cardiomyopathy. *J Clin Invest* 2003; 111 (3): 419–426.
 23. Liu L, Yu S, Khan RS, et al. DGAT1 deficiency decreases PPAR expression and does not lead to lipotoxicity in cardiac and skeletal muscle. *J Lipid Res* 2011; 52 (4): 732–744.
 24. Park SY, Cho YR, Kim HJ, et al. Unraveling the temporal pattern of diet-induced insulin resistance in individual organs and cardiac dysfunction in C57BL/6 mice. *Diabetes* 2005; 54 (12): 3530–3540.
 25. Okere IC, Young ME, McElfresh TA, et al. Low carbohydrate/high-fat diet attenuates cardiac hypertrophy, remodeling, and altered gene expression in hypertension. *Hypertension* 2006; 48 (6): 1116–1123.
 26. Liu L, Shi X, Bharadwaj KG, et al. DGAT1 expression increases heart triglyceride content but ameliorates lipotoxicity. *J Biol Chem* 2009; 284 (52): 36312–36323.
 27. Okere IC, Chandler MP, McElfresh TA, et al. Differential effects of saturated and unsaturated fatty acid diets on cardiomyocyte apoptosis, adipose distribution, and serum leptin. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2006; 291 (1): H38–44.
 28. Irie H, Krukenkamp IB, Brinkmann JFF, et al. Myocardial recovery from ischemia is impaired in CD36-null mice and restored by myocyte CD36 expression or medium-chain fatty acids. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003; 100 (11): 6819–6824.
 29. Labarthe F, Khairallah M, Bouchard B, et al. Fatty acid oxidation and its impact on response of spontaneously hypertensive rat hearts to an adrenergic stress: benefits of a medium-chain fatty acid. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2005; 288 (3): H1425–1436.
 30. Kannel WB, Hjortland M, Castelli WP. Role of diabetes in congestive heart failure: the Framingham study. *Am J Cardiol* 1974; 34 (1): 29–34.
 31. Regan TJ, Lyons MM, Ahmed SS, et al. Evidence for cardiomyopathy in familial diabetes mellitus. *J Clin Invest* 1977; 60 (4): 884–899.
 32. Unger RH, Orci L. Diseases of liporegulation: new perspective on obesity and related disorders. *FASEB J* 2001; 15 (2): 312–321.
 33. Goldberg IJ, Trent CM, Schulze PC. Lipid metabolism and toxicity in the heart. *Cell Metab* 2012; 15 (6): 805–812.
 34. LaRosa JC, Grundy SM, Waters DD, et al. Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease. *N Engl J Med* 2005; 352 (14): 1425–1435.
 35. Nissen SE, Nicholls SJ, Sipahi I, et al. Effect of very high-intensity statin therapy on regression of coronary atherosclerosis: the ASTEROID trial. *JAMA* 2006; 295 (13): 1556–1565.
 36. Rogers JK, Jhund PS, Perez AC, et al. Effect of rosuvastatin on repeat heart failure hospitalizations: the CORONA Trial (Controlled Rosuvastatin Multinational Trial in Heart Failure). *JACC Heart Fail* 2014; 2 (3): 289–297.
 37. McMurray JJV, Dunselman P, Wedel H, et al. Coenzyme Q₁₀, rosuvastatin, and clinical outcomes in heart failure: a pre-specified substudy of CORONA (controlled rosuvastatin multinational study in heart failure). *J Am Coll Cardiol* 2010; 56 (15): 1196–1204.
 38. Mortensen SA, Rosenfeldt F, Kumar A, et al. The effect of coenzyme Q10 on morbidity and mortality in chronic heart failure: results from Q-SYMBIO: a randomized double-blind trial. *JACC Heart Fail* 2014; 2 (6): 641–649.
 39. Bayeva M, et al. Taking Diabetes to Heart—Deregulation of Myocardial Lipid Metabolism in Diabetic Cardiomyopathy *J Am Heart Assoc*. 2013; 2: e000433
 40. https://employees.csbsju.edu/hjakubowski/classes/ch331/lipidstruct/LS_1B3_Variants_Micelles_Vesicles.html
 41. Expert Reviews in Molecular Medicine: <http://www.expertreviews.org/>
 42. Yoshida H et al. Effect of low-dose simvastatin on cholesterol levels, oxidative susceptibility, and antioxidant levels of low-density lipoproteins in patients with hypercholesterolemia: a pilot study. *Clin Ther* 1995; 17: 379–89.
 43. Laaksonen R et al. Decreases in serum ubiquinone concentrations do not result in reduced levels in muscle tissue during short-term simvastatin treatment in humans. *Clin Pharmacol Therapeut* 1995; 57: 62–66.
 44. Laaksonen R et al. The effect of simvastatin treatment on natural antioxidants in low-density lipoproteins and high-energy phosphates and ubiquinone in skeletal muscle. *Am J Cardiol* 1996; 77: 851–854.